

神经型布氏杆菌病 14 例并文献分析

郭荣静 常婷 刘煜 葛芳芳 李欢欢 李明霞 林宏

【摘要】 目的 分析神经型布氏杆菌病(NB)患者的临床以及影像学表现、实验室检查等特点。**方法** 收集 2009 年 1 月~2016 年 10 月在第四军医大学唐都医院住院治疗诊断为神经型布氏杆菌病的患者 14 例,并进行回顾性分析。**结果** 男女发病比例 10:4,平均发病年龄(38.6±4)岁,以中枢神经系统感染症状起病 9 例,以脑血管病起病 3 例,肌肌麻痹起病 1 例,周围神经病起病 1 例,头颅影像学异常者 2 例,肌电图异常 1 例。腰 3-5 平面椎管内异常强化影 1 例,后手术证实为布氏杆菌感染。4 例脑脊液培养阳性。7 例血培养阳性,6 例患者行凝集试验均>1:160。**结论** 神经型布氏杆菌病临床表现、影像学以及实验室检查缺乏特异性,患者有不明原因的发热以及神经系统症状、听力下降,流行病学的接触史,脑脊液不典型,应警惕 NB 的可能,必要时行血培养、脑脊液培养以及布氏杆菌凝集试验。由于该病早期发现预后良好,早期诊断及治疗意义重大。

【关键词】 布氏杆菌 神经型布氏杆菌病 临床特点 回顾性研究

【中图分类号】 R512.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)05-0452-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.05.018

布氏杆菌病由布氏杆菌引起的人兽共患的传染性疾病,在我国广泛分布,多流行于内蒙古自治区、吉林省、黑龙江、新疆和陕北等牧区,中国流行的主要是羊(*Br. melitensis*)、牛(*Br. Bovis*)、猪(*Br. suis*)三种布氏杆菌,其中以布氏杆菌最为多见;布氏杆菌进入体内后可反复入血形成菌血症,使患者的热型呈波浪式,所以称波浪热。临床上多表现为发热、多汗、关节疼痛等特点,可累及全身多个器官、系统,其中以肌肉关节、脊柱、淋巴结、生殖系统等最常受累,同时神经系统亦可受累,但是由于其临床表现多样,缺乏特异性,极易误诊。本研究现将 2009~2016 年在本院诊断与治疗的 14 例神经型布氏杆菌病患者的临床表现、检查报道如下,并结合文献进行分析,从而提高临床医生对神经型布氏杆菌病的认识、诊断及治疗水平。

1 临床资料

1.1 14 例均为住院患者,其中男 10 例,女 4 例,平均发病年龄(38.6±4)岁,病程为 1 周~1 年不等,均有羊接触史,符合神经型布氏杆菌病的标准。

1.2 神经型布氏杆菌病诊断标准 ①有流行病学接触史,如密切接触感染的家畜、野生动物、畜产品、布

氏杆菌培养物等或生活在疫区;②神经系统的相关临床表现;③脑脊液改变早期类似病毒性脑膜炎,后期类似于结核性脑膜炎;④从患者血、骨髓或脑脊液中培养出布氏杆菌或血清学凝集试验效价>1:160;⑤恰当的布氏杆菌治疗有效;⑥除外其他疾病。

1.3 临床表现 11 例患者发热,体温 37.5~40℃,3 例无发热;5 例患者脾肿大;2 例患者睾丸痛;以发作性肢体无力、头晕等脑血管病症状起病 3 例;以脊髓症状起病 1 例;周围神经病发病 1 例;以眼肌麻痹起病者 1 例;以头痛、意识不清、癫痫起病 8 例;2 例有明确的双耳听力下降。

1.4 辅助检查 14 例患者外周白细胞计数 4~10.69×10⁹/L;12 例患者行腰椎穿刺术,压力为 110~340 mmH₂O 不等,1 例患者脑脊液检测正常,脑脊液白细胞计数波动于 7~276×10⁶/L,脑脊液葡萄糖及氯化物降低者 7 例,脑脊液蛋白最高为 3125 mg/L。头颅影像学异常者 2 例,肌电图异常 1 例。腰 3~5 平面椎管内异常强化影 1 例,后手术证实为布氏杆菌感染。4 例脑脊液培养阳性。7 例血培养阳性,6 例患者行凝集试验均>1:160。

1.5 治疗及预后 14 例患者在明确诊断后均应用多西环素(0.1 g/次 2 次/d)、利福平(0.45~0.6 g/d)治疗 1~2 月;3 例患者短程应用 10 mg/d 地塞米松静滴。另外 2 例因合并有肺部感染应用头孢曲松 3 g/d 静滴,所有患者均恢复至病前。

2 讨论

布氏杆菌病又称波状热病,其宿主较多,与人感染的动物传染源主要有羊、猪和牛,发病的季节一般为春末夏初,与家畜生产季节密切相关,57.6%的神经型布氏杆菌多在 4、5、11 和 12 月发病。人直接接触感染的动物以及体液、吸入悬浮颗粒、食用未经灭菌的牛奶或奶制品可致病,少数如蜱叮咬、苍蝇等亦可传播,在发展中国家 100 000 人中有 200 人患病,发病率 $<1\%$ ^[1]。

1896 年 Akdeniz^[2]首次报道布氏杆菌感染可出现神经系统症状,发病率为 1.7%~10%,病死率为 0~7%,成人较儿童更易受累。最近有研究报道其发病率为 0~25%,病死率约为 0~27%^[3-4]。一项来自中国研究 557 例感染布氏杆菌患者,其中神经系统受累约为 11.8%,症状多变^[5]。神经系统受累主要机制为直接侵犯细胞或激活免疫机制导致神经系统受累,可发生在布氏杆菌感染的任何时期,具体机制尚不清楚,周围神经和中枢神经系统均受累,临床症状最常为脑膜炎、脑膜脑炎,其次为感音性耳聋、脱髓鞘疾病、脑积水、脊髓脊髓炎、硬膜外脓肿、蛛网膜下腔出血、动脉瘤、多发性神经根性神经炎、CIDP、GBS、肌炎、痉挛性下肢轻瘫、帕金森样表现、痴呆、精神症状、单纯颅内压增高、静脉窦血栓形成^[6-8]。约 19% 的患者颅神经如视神经、展神经、眼球运动、面神经、前庭蜗神经等均可受累^[9]。布氏杆菌感染可出现听力丧失,可能是中枢神经系统听觉通路受损或内毒素引起血管反射性痉挛导致神经组织缺血所致,展神经在颅内行程最长,因此容易受到直接和间接地损伤^[10]。在以前的研究中头痛和抑郁可为唯一的神经系统症状,多数患者在感染后 2~12 个月诊断该病^[2],且部分患者有后遗症(可有瘫痪、听觉丧失、痴呆及括约肌功能障碍),复发率为 5%~10%^[11],本研究中以脑膜炎以及脑膜脑炎起病多见,与既往文献相符,有 2 例患者以神经性耳聋为突出表现,仔细询问病情均在疫区生活,后对我们诊断 NB 提供了线索。

2006 年 Hakan Erdem^[12]发表的 Istanbul-3 研究为 263 例神经系统受累的布氏杆菌病患者,其中 143 例患者行头颅影像学(CT 或 MRI)检查异常,患者被分为以下几种类型的异常,即①炎症性:脑膜受累(44 例),基底节脑膜强化(30 例),颅神经受累(14 例),脊神经根强化(8 例),脑脓肿(7 例),肉芽肿(6 例),蛛网

膜炎(4 例);②白质受累:白质受累(32 例),有或无脱髓鞘病灶(7 例);③血管受累(32 例);④脑积水(20 例)或脑水肿(40 例);病程持续时间长、有多发性神经病、神经根病、脑脊液蛋白高、脑脊液/血葡萄糖低更应考虑该病存在。同年一项关于印度神经型布氏杆菌病的系统回顾和 Meta 分析发现 70% 的患者存在影像学异常,最常见的症状有发热、脑膜炎、深反射活跃、胸 12 平面以下感觉减退、双下肢无力、视乳头水肿导致视力症状、球后视神经炎,神经系统外最常见的为肝脾肿大和体重减轻^[13]。本院 14 例患者中无白质以及脑积水受累,可能由于我们对于该病的认识尚不充足以及本院不处于疫区。

1996 年沙特首次报道 1 例 9 岁的小女孩,布氏杆菌可导致 GBS;在 1028 例布氏杆菌患者的 10 年随访中发现神经系统受累的 58 例患者中有 2 例为多发性神经性周围神经病,以正中神经、腓浅神经和胫神经受损常见,可出现轴索和髓鞘均受损^[14]。2005 年 Watanabe^[15]在羊型布氏杆菌感染的小鼠模型中发现细胞表面可表达 GM1 ganglioside 样的分子,导致产生抗 GM1 ganglioside 抗体,引起肌无力和共济失调样症状,可以解释患者在布氏杆菌感染后出现急性轴索型多发性神经根神经炎,认为发病机制为交叉免疫反应和分子模拟。31 例神经型布氏杆菌患者行肌电图提示双下肢腓浅神经和腓肠神经的感觉动作电位波幅下降大于正中神经,其感觉受累程度大于运动受累,尺神经(16.2%)和腓神经(35.5%)的患者 F 波潜伏期延长,随年龄增加和病程增长可发展为中枢神经系统受累,神经布氏杆菌血培养阳性率为 28%。脑脊液培养阳性率为 14%^[15]。

布氏杆菌感染导致的眼源性疾病,最常见的为葡萄膜炎,葡萄膜炎急性期可导致前房积脓,慢性期病程缓慢,易复发。李清晨等^[16]回顾了 5 例眼部受累的患者,临床表现 5 例双眼视力下降,8 只眼视乳头水肿,3 例眼肌麻痹;4 例发热,4 例头痛,3 例颈项强直,1 例肢体运动及感觉障碍,头颅核磁检查提示 3 例累及视神经,1 例累及脑膜,1 例累及大脑白质。本研究有 1 例患者单纯表现为完全性动眼神经麻痹,在多家医院误诊为痛性眼肌麻痹以及动脉瘤,来本院行血培养布氏杆菌阳性,询问后患者现在生活在新疆,有羊接触史,正规治疗后患者症状完全恢复,目前 2 年未再复发。所以多于不明原因的视力下降及眼肌麻痹应排除布氏杆菌感染的可能性。

血常规中白细胞计数可正常或稍低,以淋巴细

胞计数增加;可有肝脾肿大。病原学检查(血、骨髓以及脑脊液)培养有助于诊断布氏杆菌,急性期较慢性期培养阳性率高。免疫学检查:主要有虎红平板凝集试验(RBPT)、试管凝集试验(SAT)、酶联免疫吸附试验(ELISA)和布氏杆菌抗-人免疫球蛋白试验以及PCR检测等,某些研究可检测血清中布氏杆菌抗体。2013年Tumer Guven对128例有神经系统症状和体征的布氏杆菌患者行腰椎穿刺术,其中37.5%的患者最终诊断为神经型布氏杆菌病;脑脊液试管凝集试验敏感性为94%,特异性为96%,阳性预测值为0.94,阴性预测值为0.96;脑脊液中分离出布氏杆菌为15%,有些患者脑脊液中可分离出布氏杆菌,但是凝集试验为阴性^[4]。

脑脊液检查:早期脑脊液改变与病毒性脑膜炎类似,蛋白和细胞数均轻度升高,以淋巴细胞为主,葡萄糖和氯化物正常,疾病后期细胞数可中度升高,仍以淋巴细胞为主,葡萄糖和氯化物较正常水平低,类似于结核性脑膜炎,脑脊液中ADA可升高。Gul等^[6]报道脑脊液压力可高达600 mmH₂O,白细胞计数波动于12~750×10⁶/L,以淋巴细胞增多为主,葡萄糖水平降低,由于脑脊液检查无特异性,极易被误诊为病毒性脑膜炎和结核性脑膜炎,本研究中少数患者早期也有类似结核性脑膜炎的脑脊液表现,所以短期内脑脊液波动比较大,有接触牛羊病史,需行血培养、脑脊液培养或者布氏杆菌凝集试验。

影像学 and 肌电图、诱发电位有助于诊断。影像学缺乏特异性,主要分为以下3种表现:炎性反应、血管损伤及白质受累。炎性反应主要为脑膜炎、脑炎以及脊髓脊膜炎、炎性肉芽肿。血管损伤如血管炎导致的脑梗死、短暂性脑缺血发作或脑出血等,其机制可能为炎症导致血管损伤或细菌性动脉瘤破裂所致,发生率约为3.2%;脑白质病变多在弓形纤维或脑室旁,如多发性硬化样或播散性脑脊髓膜炎^[17],但是较少累及扣带回,病灶一般无强化效应,也可表现为局灶性脱髓鞘改变。

治疗及预后:应选择能进入细胞内抗菌药物且能透过血脑屏障,多以多西环素(200 mg/d)和利福平(600~900 mg/d)为基础,可短程使用头孢曲松/头孢三嗪、复方磺胺甲恶唑和小剂量激素,喹诺酮类如左氧氟沙星也可被建议应用,激素可能为减轻炎症反应,恢复血脑屏障通透性,但是影响氨基糖苷类进入脑脊液。有些在脑膜受累时鞘内注射链霉素和庆大霉素,疗程一般为6周,神经系统受累时可根据

病情严重程度治疗2~4月可考虑酌情停药,治疗效果与性别、种族、地域分布无关,与年龄以及病程有关。提倡早期、足量和足疗程治疗。

参 考 文 献

- [1] Mantur BG, Amarnath SK. Brucellosis in India — a review[J]. J Biosci, 2008, 33(4): 539-47.
- [2] Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, et al. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment[J]. J Infect, 1998, 36(3): 297-301.
- [3] Lubani M, Dudin I, Araj F, et al. Neurobrucellosis in children[J]. Pediatr Infect Dis J, 1989, 8(2): 79-82.
- [4] Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(10): 1407-1412.
- [5] Zhao S, Cheng Y, Liao Y et al[J]. Treatment Efficacy and Risk Factors of Neurobrucellosis. Med Sci Monit, 2016, 28(22): 1005-1012.
- [6] Ji LM, Canelas CF, Veiga AS et al[J]. Neurobrucellosis and venous sinus thrombosis: an uncommon association. Rev Soc Bras Med Trop, 2016, 49(3): 383-385.
- [7] Elzein Elnour, Mursi Mohammed. Case report: Brucella induced Guillain-Barr syndrome[J]. Am J Trop Med Hyg, 2014, 91(6): 1179-1180.
- [8] Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases[J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(6): e339-e343.
- [9] Ropper AH. The Guillain-Barre syndrome[J]. N Engl J Med, 1992, 326(17): 1130-1136.
- [10] Malhi AB, Ridal M, Bouchal S, et al. Neurobrucellosis: a treatable cause of sensorineural hearing loss not to ignore[Z], 2015: 122.
- [11] Ko Jinkyung, Splitter A. Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans[J]. Clin Microbiol Rev, 2003, 16(1): 65-78.
- [12] Erdem Hakan, Senbayrak Seniha, Meri Kaan, et al. Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul-3 study[J]. Infection, 2016, 44(5): 623-631.
- [13] Tarfarosh Faisal, Manzoor Mushbiq. Neurological manifestations of brucellosis in an Indian population[J]. Cureus, 2016, 8(7): e684.
- [14] Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2010, 14(6): E469-E478.
- [15] Watanabe Kenta, Kim Suk, Nishiguchi Megumi, et al. Brucella melitensis infection associated with Guillain-Barr syndrome through molecular mimicry of host structures[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2005, 45(2): 121-127.
- [16] 李清晨, 代飞飞, 朱丽平, 等. 眼部受累的神经型布鲁菌病的临床特征分析[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(12): 896-900.
- [17] Karaoglan Ilkay, Akcali Aylin, Ozkur Ayhan, et al. Neurobrucellosis mimicking demyelinating disorders[J]. Ann Saudi Med, 2008, 28(2): 148-149.